

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



**Chlormadinonacetat - ein progesteronähnliches Gestagen
mit antiandrogener Partialwirkung in der oralen
Kontrazeption**

Beier HM, Beier-Hellwig K

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2004; 1 (4), 308-317

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz



ENDO FERTI FORUM

ENDOKRINOLOGIE & FERTILITÄT
FÜR KLINIK & PRAXIS

20.-21. März 2026

Universitätsmedizin Mainz

Einladung zu unserer wissenschaftlichen Veranstaltung Endo-Ferti-Forum

Brücke(n) zwischen Unikliniken und Praxen an Rhein und Main(z)

– die aus dem bisherigen Format „Ferti Forum“ ab 2026 hervorgeht –



Freuen Sie sich auf spannende Vorträge und den lebendigen Austausch mit Kolleg:innen und Expert:innen aus Klinik und Praxis. Freitagabend laden wir Sie herzlich zu einem entspannten Empfang ein – eine perfekte Gelegenheit, Kontakte zu knüpfen und den Tag genussvoll ausklingen zu lassen.

Wissenschaftliche Leitung: Univ.-Professorin Annette Hasenburg, Dr. Susanne Theis, Universitätsmedizin Mainz, Sanitätsrat Dr. Werner Harlfinger, BVF Rheinland-Pfalz Dr. Rüdiger Gaase, BVF Hessen Dr. Klaus J. Doubek

Schirmherrschaften: Prof. Nicole Sänger, Uniklinik Bonn, Prof. Jan-Steffen Krüssel, Uniklinik Düsseldorf, Dr. Annette Bachmann, Uniklinik Frankfurt am Main, Prof. Christine Skala, Uniklinik Köln

Weitere Informationen
& Anmeldung unter



Chlormadinonacetat – ein progesteronähnliches Gestagen mit antiandrogener Partialwirkung in der oralen Kontrazeption*

H. M. Beier, K. Beier-Hellwig

Beunruhigende Tagesnachrichten der jüngsten Zeit über sprunghaft ansteigende Zahlen von Schwangerschaftsabbrüchen bei sehr jungen Mädchen und jungen Frauen veranlassen uns, das klassische Thema der oralen Kontrazeption, die „Pille“, zum aktuellen Thema in diesem Beitrag zu erklären. Diese Problematik wirft weiterreichende als lediglich endokrinologische Fragen auf. In Verantwortung für die jungen Mädchen und Frauen ist unsere Gesellschaft gefordert, ein vorsorglich wirksames Beratungssystem zu garantieren, das junge Mädchen davor bewahrt, die eigenen Entwicklungsperspektiven durch allzu frühe Schwangerschaften gravierend verändert zu sehen. Jahrzehntelange klinische Erfahrungen zeigen, daß orale Kontrazeptiva sicher sind. Spezielle Gestagene, wie u. a. Chlormadinonacetat, die antiandrogene Partialwirkungen entfalten, erzielen positive therapeutische Effekte bei Symptomen, wie Dysmenorrhoe, Akne und fettigem Haar, welche gerade junge Mädchen und Frauen belasten, sodaß die Compliance entscheidend gefördert wird. Aus ärztlicher und aus reproduktionsmedizinischer Sicht empfehlen sich orale Kontrazeptiva, damit die jungen Mädchen nicht unwissend und unverhofft in viel zu jungem Alter mit Schwangerschaften und der Frage nach einem Abbruch konfrontiert werden. Gleichzeitig können wir nachdrücklich darauf hinweisen, die therapeutischen Effekte des klassischen Gestagens Chlormadinonacetat mit antiandrogener Partialwirkung zu nutzen.

Schlüsselwörter: Orale Kontrazeption, Schwangerschaft und Abbruch bei Teenagern, Chlormadinonacetat, Dysmenorrhoe, Akne, kontrazeptive Sicherheit

Chlormadinone Acetate – a Progesterone-Like Gestagen with Antiandrogenic Partial Activity in Oral Contraceptives. Recently frightening news arrived that teenagers and very young women are performing legal abortions in increasing numbers (yearly statistics of Germany: about 4,700 abortions in 1996; about 7,800 abortions in 2003 among 13–18 year-olds). This has urged us to declare oral contraception, the classical “pill”, as an actual topic of interest to our contribution. Abortion in early life creates by far larger problems than merely endocrinological questions. This fact challenges our society to take over responsibility for those young girls and women, to guarantee a life perspective to those teenagers and young women rather than letting them down with a depressive defeat. Our knowledge and long lasting clinical experience reminds us that oral contraceptives containing specific gestagens, like chlormadinone acetate, which enfold antiandrogenic partial activities, are not only clinically safe, but may act at the same time very positively as therapeutic drugs. Typical symptoms like dysmenorrhea, acne and greasy hair irritate and are harmful just to teenagers and young women. Consequently, physicians and reproductive scientists recommend oral contraception to these girls and women. This will prevent to become pregnant too early in life and circumvent dilemma situations as abortions in such young lifes. The simultaneous positive effects using oral contraceptives containing antiandrogenic gestagens (like chlormadinone acetate), finally, shall result in relief of dysmenorrhea, acne, greasy hair, and other discomfort of puberty. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2004; 1 (4): 308–17.**

Keywords: oral contraception, abortion in young life, chlormadinone acetate, dysmenorrhea, acne, contraceptive security

Die aktuelle Situation

Was veranlaßt uns heute, ein lange bekanntes und bewährtes Gestagen zu beleuchten, ja, was veranlaßt uns heute überhaupt, orale Ovulationshemmer – die legendäre „Pille“ – zu einem aktuellen Thema unseres Beitrages zu erklären? Es sind die beunruhigenden Tagesnachrichten über sprunghaft ansteigende Schwangerschaftszahlen, jedoch besonders die steigende Zahl der Schwangerschaftsabbrüche bei sehr jungen Mädchen, die das Thema Kontrazeption in den Brennpunkt stellen. Wie die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung und das Statistische Bundesamt mitteilen, wurden im Jahr 1996 von 9.490 Schwangerschaften bei Minderjährigen

4.724 abgebrochen. Fünf Jahre später, 2001, wurden von 15.052 Teenager-Schwangerschaften 7.605 abgebrochen. Im vergangenen Jahr 2003 hatten sich die Zahlen gegenüber 2001 nur geringfügig verändert, indessen ist die Steigerungsrate von 1996 auf 2003 mit 60 % mehr Schwangerschaftsabbrüchen höchst beunruhigend [1].

Der Anteil von Schwangerschaftsabbrüchen bei Minderjährigen ist bedenklich ansteigend bei sonst insgesamt rückläufigen Zahlen legaler Interruptionen in der Bundesrepublik Deutschland. Wie ernstzunehmende Analysen von erfahrenen Kinder- und Jugendpsychologen offenlegen, mehren sich in den letzten zehn Jahren die Anzeichen dafür, daß Eltern und Lehrer im pädagogischen Dialog mit den Jugendlichen immer weniger ernst genommen werden, so daß die Aufklärung über sexuelle und fortpflanzungsbiologische Themen weitgehend ins Leere läuft.

Eine Generation heranwachsender junger Menschen wird schonungslos von einem Medienmilieu überschwemmt, das sexuelle Aktivität abbildet, vor der Zeit anregt und provoziert. Unsere Gesellschaft zeigt sich in ihrer Laissez-faire-Haltung verantwortungslos. „Seit vielen Jahren sind wir konfrontiert mit der körperlichen Akzeleration der Jugendlichen, wobei die psychische Entwicklung mit der körperlichen nicht Schritt hält“ [2]. Es wird zu wenig gesehen, wie bedrängend die Probleme sind, die ein Auseinanderklaffen zwischen psychischen und körperlichen Reifungsprozessen mit sich bringt. Wie Ärzte und Sozialpädagogen immer wieder betonen, bedarf es eines Klimas des Vertrauens, damit Jugendliche sich aufschließen und Rat suchen können.

*Im Januar 2004 fand in Vaalsbroek/Niederlande, nahe bei Aachen, ein von der Grünenthal GmbH organisierter Experten-Workshop statt, welcher die Notwendigkeit verantwortungsvoller Kontrazeption und die Beachtung gleichzeitiger therapeutischer Möglichkeiten für junge Mädchen und Frauen zur Diskussion stellte. Das bewährte Chlormadinonacetat wurde erneut in den Brennpunkt unserer Aufmerksamkeit gerückt. Die Ergebnisse dieses Experten-Workshops haben uns veranlaßt, den hier publizierten Artikel zu schreiben.

Eingegangen: 22.10.2004; akzeptiert nach Revision: 12.11.2004
Aus dem Institut für Anatomie und Reproduktionsbiologie der Medizinischen Fakultät und dem Universitätsklinikum Aachen
Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Henning M. Beier, Institut für Anatomie und Reproduktionsbiologie, Universitätsklinikum Aachen, Wendlingweg 2, D-52057 Aachen; E-Mail: hmbeier@ukaachen.de

Was ist ein Gestagen?

Der endokrinologische Sammelbegriff „Gestagen“ wurde 1947 international vorgeschlagen, um zahlreiche Synonyme möglichst unmißverständlich zusammenzufassen. Stets ist die progesteronähnliche biologische Wirkung als wesentlichste pharmakologische Eigenschaft das Kennzeichen dieser Verbindungen.

Der Begriff enthält als Wortstamm aus dem Lateinischen den eingängigen Bezug zu Begründung und Erhalt der Schwangerschaft (gestare = tragen; gestatio = Trächtigkeit). Derselbe Wortstamm ist auch im englischen Terminus „progestin“, vorgeschlagen 1928 von Corner und Allen [28], und im „Progesteron“ enthalten. Der heute vertraute Begriff „Progesteron“ war 1935 als Kompromiß der „Second International Conference on Standardisation of Sex Hormones“ zwischen dem Corner/Allen-Vorschlag „progestin“ und dem Butenandt-Vorschlag „Luteosteron“ zustandegekommen [29, 30].

Pharmakologisch verstehen wir heute unter den Gestagenen eine Stoffklasse von synthetischen und natürlich vorkommenden Hormonen, die ähnliche Eigenschaften wie das wichtigste biologische Hormon des Gelbkörpers, das Progesteron, haben. Die physiologischen Effekte dieser Hormone kommen stets im Synergismus mit Östrogenen

zustande. Die Wirkung am Erfolgsorgan hängt dabei einerseits von der Relation der Gestagen/Östrogen-Konzentrationen und andererseits von der zeitlichen Abfolge ihres Zusammenwirkens ab.

Im Synergismus der beiden Hormone sind Östrogene für proliferative, Gestagene mehr für zelldifferenzierende biologische Abläufe verantwortlich. Wir sprechen im speziellen Zusammenhang auch von Östrogenpriming, wenn die Östrogenwirkung eine physiologische Vorbedingung ist: charakteristisch z. B. bei der sekretorischen Umwandlung des Endometriums in der Lutealphase, sowie beim tubuloalveolären Drüsenwachstum des Mammagewebes zur Vorbereitung der Laktation. Auch nach Ovariectomie oder in der Postmenopause kann aus therapeutischen Gründen ein vollständiger Aufbau des Endometriums erfolgen, wenn ein Östrogenpriming vorausgeht.

Alle Gestagene haben außer diesem Transformationseffekt wichtige endokrine Partialwirkungen (z. B. antigonadotrop, antiandrogen etc.). Während das natürliche Progesteron nach oraler Applikation praktisch wirkungslos ist, sind zahlreiche synthetische Gestagene nach oraler Einnahme sehr wirkungsvoll, wie die orale Kontrazeption mit der „Pille“ zeigt.

Was ist ein Antiandrogen?

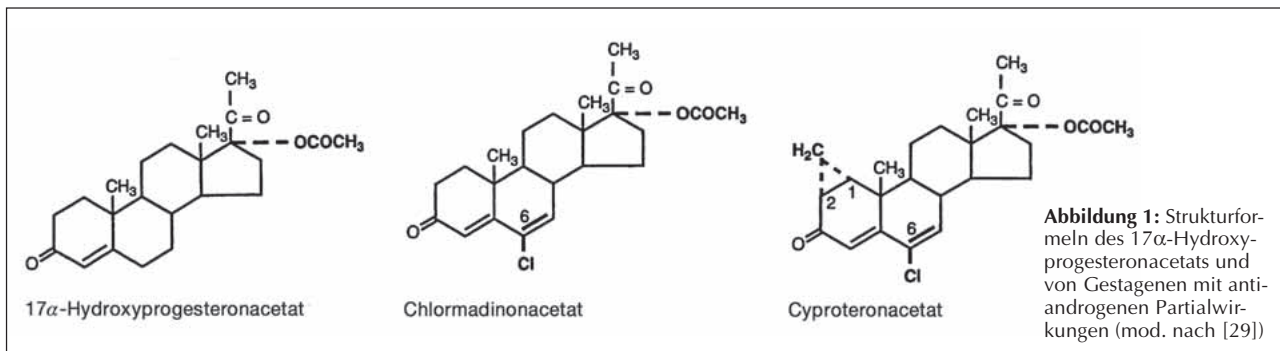
Antiandrogene sind Moleküle, die endokrin wirksame Androgene hemmen, ihre Effekte am Erfolgsorgan und den Androgenrezeptoren zu entfalten. Der inhibitorische Wirkmechanismus dieser Substanzen ist streng abzugrenzen von Molekülen, die eine hypothalamische oder hypophysäre Aktivität im Regelkreis der Gonadenfunktion entfalten, welche biologisch schließlich zur Hemmung der Synthese oder Freisetzung androgener Hormone führen [31].

Nur sehr wenige Moleküle haben sich in jahrzehntelanger Forschung aus hunderten von intensiv analysierten Verbindungen als echte Antiandrogene definieren lassen. Die stärksten antiandrogenen Substanzen, welche auch als erste diese Kriterien in der endokrinologischen Forschung erfüllten, sind Cyproteron und Cyproteronacetat, die von den Berliner Wissenschaftlern Wiechert und Neumann im Schering-Forschungslaboratorium entdeckt wurden. Beide Moleküle waren bereits zu Beginn der sechziger Jahre als Derivate des 17 α -Hydroxyprogesterons synthetisiert worden [7] und ihre antiandrogene Wirkung wurde Schritt für Schritt von der Arbeitsgruppe von Friedmund Neumann in pharmakologischen Tierversuchen und schließlich beim Menschen analysiert [5, 6, 32].

Die orale Wirksamkeit dieser antiandrogenen Moleküle stellte eine besonders günstige pharmakologische Gegebenheit dar. Sie war durch den Einbau von Alkylsubstituenten und Halogensubstituenten (Chlor!) sowie einer Doppelbindung im B-Ring des Sterangerüsts erreicht worden (Abb. 1).

Chlormadinonacetat war in der damals hochkompetitiven weltweiten Hormonforschung schon vor dem Cyproteronacetat als ein oral wirksames Gestagen beschrieben worden, jedoch wurde seine antiandrogene Partialwirkung erst viel später erkannt.

Die pharmakologischen antiandrogenen Wirkungen des Cyproterons und des Cyproteronacetats werden auf molekularer Ebene durch kompetitive Hemmung des natürlichen Androgens, des Testosterons, am Androgenrezeptor bewirkt. Chlormadinonacetat wirkt auf gleiche Weise am Androgenrezeptor, jedoch ist seine Bindungsaffinität deutlich geringer und folglich auch der Verdrängungseffekt des natürlichen Testosterons moderater als der durch die beiden Cyproteronmoleküle.



Eine behutsame Sexualerziehung fehlt weitgehend, viele Jugendliche finden wenige oder keine sie begleitenden Gespräche, wohl aber einen breiten Fächer kontrazeptiver Möglichkeiten, vor dem sie ratlos stehen. Direkt konfrontiert mit Sexualität und möglicher Schwangerschaft, sollen sie Konsequenzen abwägen und Entscheidungen allein treffen, für die sie noch nicht reif sind und zu denen sie ohne Hilfe nicht finden.

Eine effektive Kontrazeptionsberatung ist eine notwendige ärztliche Präventionsaufgabe, um junge Mädchen vor einer zu frühen Schwangerschaft und in der Folge möglichst vor einem Abbruch zu bewahren. „Das Leben eines jungen Mädchens wird für immer verändert sein, gleichgültig, ob es sich für das Kind oder für den

Abbruch der Schwangerschaft entscheidet“, schreibt Gisela Gille in ihrem Artikel „Wenn Kinder Kinder kriegen“ [3]. „Und es dämmert dem kollektiven Bewußtsein, daß es eine Ablösung der Wirklichkeit von den durch die Medien intendierten Begründungszusammenhängen zwischen sexueller Liberalisierung, tabufreier sexueller Aufklärung, vorgegaukeltem sexuellem Glück und den Möglichkeiten jugendlicher Verantwortlichkeit geben könnte.“

Jugendsexualität ist eine gesellschaftliche Realität. Bereits 11 % der 14-jährigen Mädchen und 8 % der gleichaltrigen Jungen haben Koitus-Erfahrung. Bei den 17-jährigen sind es schon 66 % bzw. 61 % [1]. Bei Betrachtung dieser Statistik alarmiert uns die Tatsache, daß

60 % der Jugendlichen sich nicht oder unvollkommen um Empfängnisverhütung kümmern bzw. nicht wirksam dazu angeleitet werden. Was ist zu tun?

Die Kontrazeption und die Kontrazeptions-Beratung der Jugendlichen ist präventivmedizinisch von eminenter Bedeutung. Die in zu frühem Lebensalter entstehende Schwangerschaft sowie ein Schwangerschaftsabbruch bei jungen Mädchen kann zuverlässig und wirksam durch die Maßnahme der Kontrazeption vermieden werden. Gynäkologen, Reproduktionsmediziner und Endokrinologen können und müssen Hilfe leisten, ein gesellschaftliches Desaster in den Griff zu bekommen. Kontrazeption, speziell die orale Ovulationshemmung, liefert ein vernünftiges Konzept. Wir dürfen nicht zusehen, wie schon in den beiden nächsten Jahren mehr als 10.000 ungewollte Schwangerschaften mit legalen Schwangerschaftsabbrüchen bei 12- bis 18-jährigen Mädchen registriert werden müssen. Zu fordern ist ein Betreuungssystem, dem die Jugendlichen sich gerne anvertrauen, und zu fördern ist eine gewissenhafte ärztliche Beratung über die größtmögliche Sicherheit der Kontrazeption. Eine Bahnung zur Beratung in der gynäkologischen Jugendsprechstunde ergibt sich, wenn wir berücksichtigen, daß tausende dieser jungen Mädchen und Frauen in der Pubertätszeit unerwünschte Veränderungen an sich sehen und empfinden. Sie klagen über schmerzhafte Menstruationsblutungen, zyklusabhängige Leistungseinbrüche und Befindlichkeitsstörungen, über Veränderungen von Haut und Haar. Hormonale Kontrazeptiva können diese Symptomatik bessern oder sogar beheben. So läßt sich einfach darstellen, warum wir die legendäre „Pille“ unter dem Aspekt von kontrazeptiver Sicherheit und dem Wohlbefinden der jungen Frau erneut zum hochaktuellen Thema erklären [4].

Chlormadinonacetat – Progesteron-abkömmling und zugleich Antiandrogen

Das erste, in jeder Hinsicht die Hormonforschung überzeugende Antiandrogen war Cyproteronacetat (CPA), synthetisiert und definiert von den Schering-Wissenschaftlern Wiechert und Neumann. Das Team von Friedmund Neumann erarbeitete in vielen Jahren alle wichtigen biologischen und pharmakologischen Parameter dieses Antiandrogens [5–7]. CPA ist ein Hydroxyprogesteronderivat, also ein potentes Gestagen mit starker Affinität zum Androgenrezeptor, an dem es das natürliche Androgen – Testosteron – kompetitiv verdrängt.

Chlormadinonacetat (CMA) wurde bereits 1961 von Syntex- und Merck-Forschern in den USA synthetisiert [8] und als ein oral wirkungsvolles Gestagen klinisch erforscht und eingesetzt. Bei seiner engen molekularen Verwandtschaft mit dem potenten Antiandrogen CPA erscheint es äußerst bemerkenswert, daß die deutschen Wissenschaftler Kraft und Kiesler (Merck/Darmstadt) die antiandrogene Partialwirkung des CMA erst 1966 beschrieben haben [9]. Möglicherweise hatte man anfänglich zu niedrige Dosierungen in der pharmakologischen Forschung verwendet, denn die antiandrogene Effektivität des CMA ist, je nach Testmodellsystem, nur ein Drittel bis ein Fünftel so stark wie die des Cyproteronacetats (Hershberger-Bioassay, Ratte). Die Androgenrezeptor-Affinität ist beim Menschen für CMA etwa halb so stark wie für Cyproteronacetat [10].

Pharmakokinetik und Pharmakodynamik einer Substanz liefern aufschlußreiche und wesentliche Betrachtungsweisen, um die Therapieeigenschaften eines Hor-

mons einzuschätzen. CMA ist ein synthetisches Derivat des natürlichen Progesterons mit einer starken Lipophilie. Es verteilt sich im Organismus in unterschiedlichen Gewebekompartimenten, unter anderem im Blut und im Fettgewebe.

Nach Resorption des Antiandrogens CMA über die Darmschleimhaut bildet sich der Serumspiegel aus und später kommt es zur Anreicherung im Fettgewebe. Biologisch bedeutungsvoll ist die Aufnahme in die Fettgewebekompartimente der reproduktiven Organe (Abb. 2).

Wichtig für die pharmakologische Eigenschaft des CMA, speziell für seine Verwendung als Ovulationshemmer, ist die Frage nach der Dauer der Verfügbarkeit im Organismus. CMA wird schnell an Proteine im Blutplasma gebunden, überwiegend an Albumin, jedoch erfolgt keine Bindung an das andere typische Transportprotein für Steroide, das SHBG. Mögliche weitere Plasmaproteine, die CMA zu einem kleinen Anteil binden könnten, sind Orosomucoid und Transthyretin. Indessen ist diese Bindung eine typische Transportproteinaffinität in der Größenordnung von 10^{-6} Mol/l, während die Bindungsaffinität an den Androgenrezeptor bei 10^{-9} Mol/l um drei Zehnerpotenzen höher liegt. Das hat zur Folge, daß jedes CMA-transportierende Plasmaprotein, das an eine Androgenrezeptor-ausgestattete Zelle gelangt, dieses CMA sofort an den Rezeptor abgibt, um einen biologischen Effekt zu erzielen. CMA ist somit im menschlichen Organismus biologisch höchst verfügbar, wo immer die Durchblutung und die Versorgung mit CMA-transportierenden Plasmaproteinen hinreichen.

Die tägliche wiederholte Verabreichung von CMA, wie bei der oralen Kontrazeption nötig, führt zu einem Konzentrationsgleichgewicht im Serum mit plateauähnlichem Verlauf (Abb. 3). Wiederholte Verabreichungen zeigen, daß sich die Wirkstoffkombination EE/CMA innerhalb von 10 Tagen in einen „Steady-State“ einpendelt und es darüber hinaus nicht zu einer Akkumulation kommt. Die Eliminationshalbwertszeit (CMA $t_{1/2}$) liegt bei 34–38 Stunden [11, 12]. Die Pharmakokinetik von CMA zeichnet sich also durch schnelle Verfügbarkeit, verlässliches Erreichen von stabilen Serumkonzentrationen ohne weitere Akkumulation und zügige Elimination nach Beendigung der Applikation aus.

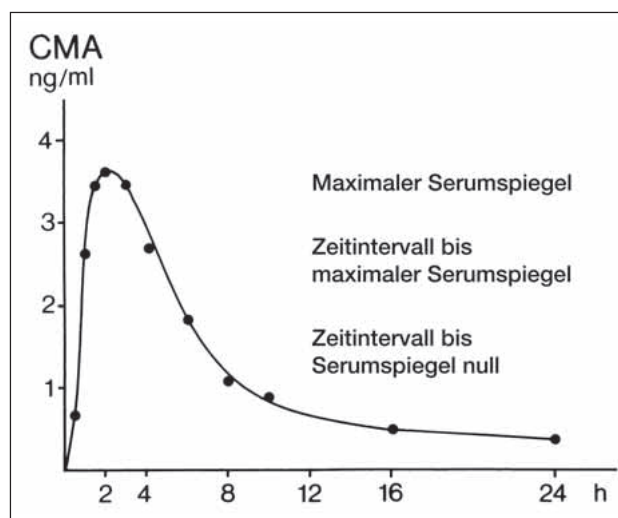


Abbildung 2: Pharmakologie des Chlormadinonacetats: Maximaler Serumspiegel und Intervall bis zur Ausscheidung (mod. nach [22]). Verdeutlichung der Meßwerte für pharmakokinetische Parameter nach einmaliger Einnahme von 100 µg EE und 4 mg CMA: Maximaler Serumspiegel von CMA 3,5 ng/ml, erreicht nach 2 Stunden.

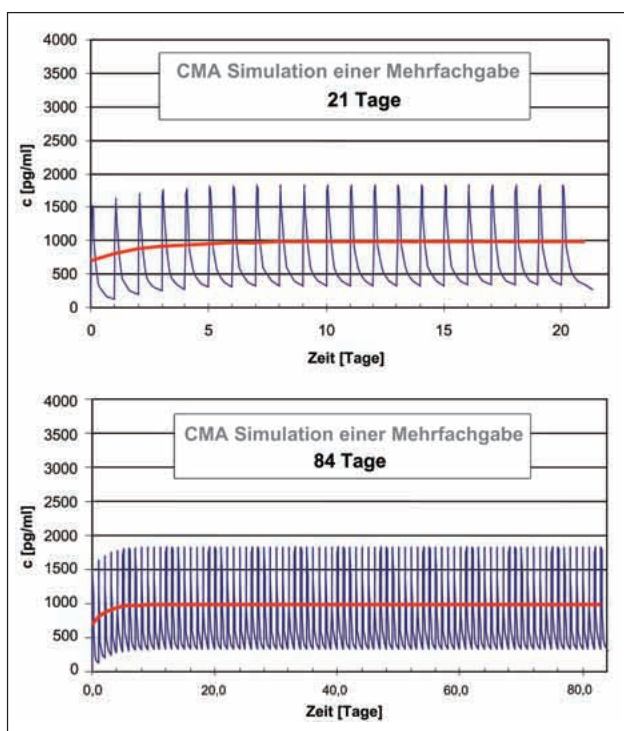


Abbildung 3: Simulation des „Steady state“ von Chlormadinonacetat nach Mehrfacheinnahme über 21 und 84 Tage nach oraler Gabe von CMA (2 mg). Die Blutkonzentration von CMA ergibt in beiden Fällen einen plateauähnlichen Konzentrationsverlauf (mod. nach [13]).

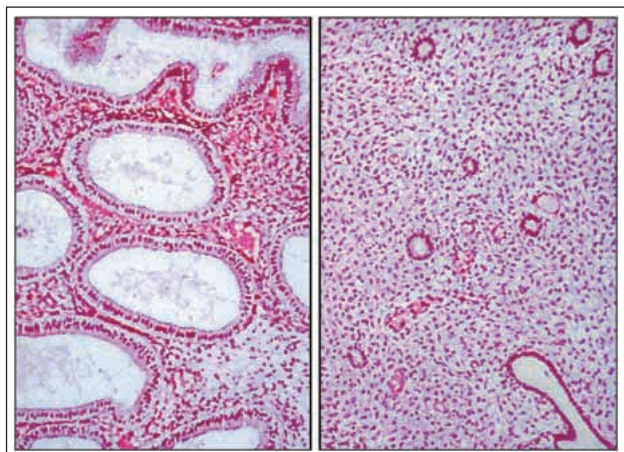


Abbildung 4: Histologie des Endometriums vor und nach 6 Zyklen EE/CMA-Einnahme. Zyklusbilder des Endometriums (Hämatoxylin/Eosin-Färbung) zum Beginn der Lutealphase. Vor Einnahme (Kontrollzyklus, linkes Bild) zeigt sich die regelrechte sekretorische Transformation. Nach Einnahme ist in diesem Fall erkennbar, daß Stroma und Drüsen in ihrer lutealen Transformation dissoziiert sind: das Stroma ist kompakt und luteal, die Drüsen erscheinen retardiert (nach [13]).

CMA ist, wie eingangs dargestellt, ein Derivat des Progesterons und wie die bisher gesammelten klinischen Erfahrungen zeigen, löst es eine optimale Transformation des Endometriums aus. Die empirische Transformationsdosis liegt bei 2 mg/pro Tag, wie beim natürlichen Progesteron.

Wie klinische Studien demonstrieren [13], weist das Endometrium nach Einnahme von EE/CMA über 6 Zyklen das normale histologische Bild mit einer gelungenen sekretorischen Transformation auf. Interessante Einzelfälle zeigen eine Dissoziation von Epithelgewebe und Stroma (vgl. Abb. 4), wie sie auch bei anderen Gestagenen oder bei selektiven Progesteronrezeptor-Modulato-

ren, d. h. Mesoprogesterinen [14], gesehen wird. Ganz wesentlich ist, daß die histopathologischen Analysen keinerlei Anzeichen für eine endometriale Hyperplasie erkennen lassen.

Klinische Daten zur Wirkstoffkombination Chlormadinonacetat/Ethinylestradiol (EE/CMA)

Die hormonale Kontrazeption bietet uns eine Vielfalt von Möglichkeiten, Wirkungsprofil und Akzeptanzprofil eines Präparates ganz individuell auf eine Frau einzustellen. Frauen setzen heutzutage die kontrazeptive Sicherheit der „Pille“ als selbstverständlich voraus, sie hegen darüberhinaus hohe Erwartungen an den „Zusatznutzen“, den begleitenden therapeutischen Effekt. Orale Kontrazeptiva unterscheiden sich in der Dosis des Ethinylestradiols und durch Art und Dosis des Gestagens. Es existiert eine Vielzahl von Gestagenen mit unterschiedlichen partiellen Wirkungsspektren. CMA, das vom Progesteron abgeleitete Gestagen, zeichnet sich durch die Ähnlichkeit seiner Wirkung mit der des natürlichen Progesterons, insbesondere in Bezug auf die völlig natürliche Transformationsleistung am Endometrium, zum anderen durch die antiandrogene Partialwirkung aus.

Welche Bedeutung hat in diesem Zusammenhang CMA als Gestagen in einem Kontrazeptivum? In der Kombination aus 30 µg EE/2 mg CMA zeigt sich ein Wirkprofil mit höchster Effizienz. In einer über 2 Jahre laufenden Zulassungsstudie (Phase III), in der 1.655 Frauen über 22.337 Zyklen EE/CMA nahmen, ergab sich ein Pearl-Index von praktisch 0,65, nach Herausrechnen von Einnahmefehlern „adjusted“ von 0,27 [15]. In einer neueren aktuellen Anwendungsbeobachtung über 125.634 Zyklen bei 21.993 Anwenderinnen über 6 Monate ergibt sich ein Pearl-Index praktisch von 0,34, nach Herausrechnen von Einnahmefehlern von 0,08 [16]. Dies dokumentiert eine sehr hohe kontrazeptive Sicherheit. Die Sicherheit eines oralen Kontrazeptivums wird heute als selbstverständlich vorausgesetzt. Die Compliance, besonders der jungen Mädchen und Frauen, nimmt in Abhängigkeit von additiven therapeutischen Effekten, wie Garantie der Zyklusstabilität, Konstanz des Körpergewichts, mit Reinheit der Haut und dem allgemeinen Wohlbefinden signifikant zu.

So wichtig eine zuverlässige Kontrazeption ist, so bedeutungsvoll ist das Wiedererreichen der Fertilität nach Absetzen des oralen Kontrazeptivums. Es ist klinisch erwiesen, daß schon im ersten Zyklus nach Absetzen der Wirkstoffkombination EE/CMA die normale Follikelreifung vollständig erreicht wird. Ein Jahr nach Absetzen von Belara® wegen Kinderwunsches waren über 70 % der Frauen schwanger geworden. Das entspricht der kumulativen Schwangerschaftsrate bei ausgeprägtem Kinderwunsch in der normalen Kontrollpopulation ohne vorausgegangene Einnahme eines oralen Kontrazeptivums [17, 18].

Zyklusstabilität

Die Kombination aus 30 µg EE und 2 mg CMA führt bei 96 % der Frauen bereits im 4. Einnahmemonat zur Zyklusstabilität [15]. Die Abnahme von Spotting oder Durchbruchblutungen mit zunehmender Zahl der Einnahmezyklen wird in Abbildung 5 veranschaulicht [19]. Ins Auge fällt die Abnahme von Blutungsepisoden bereits im Zeitintervall zwischen dem 1. und 3. Einnahmezyklus. Von unterschiedlichen Präparaten aus dem gesam-

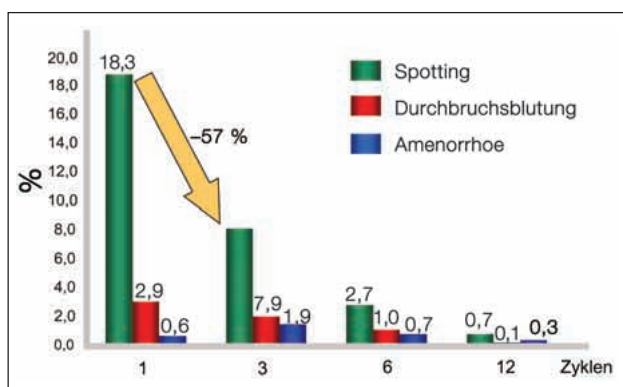


Abbildung 5: Zyklusstabilität und Blutungsstörungen bei oraler Kontrazeption. Die Verabreichung von EE/CMA führt bei der großen Mehrzahl der Frauen zu einer signifikanten Abnahme von Spotting oder Durchbruchblutungen. Bei mehr als der Hälfte der Anwenderinnen kommt es schon zwischen dem ersten und dritten Zyklus zur Abnahme der Blutungsperioden (mod. nach [19]).

ten Spektrum der oralen Kontrazeptiva wurde wegen Zwischenblutungen auf EE/CMA umgestellt. Danach erfahren 87 % der Mädchen und Frauen mit Ablauf von 4 Therapiezyklen eine Zyklusnormalisierung [20].

Körpergewicht

Während die Compliance, wie oben betont, einerseits vom therapeutischen Zusatznutzen beeinflusst wird, ist sie andererseits natürlich von den Nebenwirkungen abhängig. Eine Gewichtszunahme wird kaum eine der jungen Frauen akzeptieren. In einer 12 Monate andauernden Anwendungsbeobachtung von EE/CMA blieb das durchschnittliche Gewicht quasi konstant [19]. Durchschnittlich veränderte sich das Gewicht nach 12 Zyklen um etwa 300 g, was der natürlichen Gewichtszunahme pro Lebensjahr bei Frauen entspricht. Auf den Appetit hat EE/CMA offenbar keinen nennenswerten Einfluß [21].

Nebenwirkungen

Mit Beginn der Einnahme eines oralen Kontrazeptivums treten Nebenwirkungen, wie Kopfschmerzen, Migräne, Brustspannen, depressive Verstimmungen oder auch Stimmungsschwankungen, gelegentlich Müdigkeit auf. Unter EE/CMA traten solche Nebenwirkungen in meßbaren Größenordnungen zwar im ersten Zyklus auf, jedoch lediglich bei 15 % aller Frauen [15, 19]. Mit zunehmender Zahl der Zyklen wurden sie deutlich geringer. Zudem gaben Frauen, die Kopfschmerzen oder Migräne, Brustspannen oder Stimmungslabilität schon vor Eintritt in die Beobachtungsstudie aufwiesen, nun zu 66 % an, daß sie unter EE/CMA beschwerdefrei wurden oder sich die Beschwerden deutlich gebessert hätten (Tab. 1).

Bewertungen subjektiver Angaben zu den genannten Nebenwirkungen sind, zugegebenermaßen, für die Ergebnisbewertung solcher Studien schwierig zu objektivieren. Es müssen psychologische Instrumentarien erarbeitet werden, um eine verlässlichere Validierung in Studien gleicher Art zukünftig zu erreichen.

Klinische Sicherheit

Zur Zeit der Einführung der oralen Kontrazeptiva in den 1960er Jahren traten als Folge relativ hoher Dosierungen von Ethinylestradiol als auch der jeweiligen Gestagene zahlreiche schwerwiegende Nebenwirkungen auf. Diese reichten bis zur gravierenden Beeinträchtigung des Gerinnungssystems, des Leberstoffwechsels und des Lipidmetabolismus. Durch signifikantes Absenken der Ethinyl-

Tabelle 1: Unerwünschte Symptome/Ereignisse als Nebenwirkungen unter der Einnahme von oralen Kontrazeptiva (mod. nach [16])

Symptom	Häufigkeit nach Neueinstellung oder Umstellung auf EE/CMA insgesamt (%)	Häufigkeit unter der Wirkstoffkombination EE/CMA neu aufgetreten oder verstärkt (%)
Brustspannen	5,0	3,6
Kopfschmerzen	4,4	2,6
Stimmungsschwankungen	1,3	0,8
Gewichtszunahme	1,1	1,1
Gastrointestinale Beschwerden	1,0	0,9
Androgenisierungserscheinungen	0,9	0,7
Müdigkeit	0,6	0,4

estradiol-Dosis konnte eine Verminderung der thromboembolischen Komplikationen erreicht werden, die Veränderung der gestagenen Komponenten und ihrer Dosierungen in verschiedenen Präparaten ließ neue Wirkprofile entstehen. Diese konnten nicht nur die Belastungen im metabolischen Bereich reduzieren, sondern gegebenenfalls auch endokrine Störungen der Anwenderinnen korrigieren.

Die weitreichenden Effekte einer Hyperandrogenämie bei Frauen mit der Gefahr kardiovaskulärer Erkrankungen, insbesondere durch Veränderungen des Metabolismus in der Leber und des Lipidstoffwechsels, sind hinreichend bekannt. Gestagene mit androgener Partialwirkung würden entsprechend ungünstigen Einfluß auf das Lipidmilieu nehmen. Ein Gestagen mit antiandrogener Partialwirkung, wie z. B. Chlormadinonacetat oder Cyproteronacetat, Dienogest oder Drospirenon, führt dagegen nicht zu relevanten Lipidveränderungen bei den Anwenderinnen. CMA in Kombination mit EE bewirkt den Anstieg des HDL-Cholesterins bei reduziertem LDL und führt zu einer günstigeren HDL/LDL-Ratio. Folglich resultiert vermutlich ein Schutz vor atherogenen Erkrankungen [22, 23].

Ethinylestradiol-Dosierungen über 50 µg/Tag bergen ein erhebliches Risiko für thromboembolische Ereignisse. In der Wirkstoffkombination EE 30 µg/CMA 2 mg zeigt sich die Inzidenz thromboembolischer Komplikationen sehr niedrig. In einer Phase III-Studie zur kontrazeptiven Effektivität und Sicherheit von EE/CMA berichtete Zahradnik [23] über die Beobachtungen an 1.655 Frauen über 2 Jahre. Während der Studie traten 2 Fälle einer tiefen venösen Thrombose auf sowie eine Lungenembolie, welche indessen nicht sicher der kontrazeptiven Medikation zugeschrieben werden konnte. Von diesen drei Patientinnen wies eine einen deutlichen Protein C-Mangel auf, die andere hatte eine vorbelastende Varikose, bei der dritten trat die Lungenembolie in Folge eines chirurgischen Eingriffs nach Beinfraktur auf.

Aus einer Anwendungsbeobachtung über 6 Monate berichten Schramm und Steffens [16] bei nahezu 22.000 Frauen eine niedrige Inzidenz von 2,07 venös-thromboembolischen Erkrankungen (VTE) auf 10.000 Frauenjahre. Das Risiko einer vaskulären Erkrankung ist vergleichbar mit dem, das bei Anwendung anderer oraler Kontrazeptiva gefunden wurde (1,5–4,0 VTE). Neben diesen großen Studien, die eine Berechnung der Inzidenz von VTEs zulassen, sind auch die umfangreichen Erfahrungen mit Chlormadinonacetat-haltigen Kontrazeptiva unter Sicherheitsaspekten zu erwähnen, nämlich 2,6 Millionen Frau-

enjahre mit Neo-Eunomin® und 1,6 Millionen Frauenjahre mit Belara®.

Dysmenorrhoe und die Wirkstoffkombination EE/CMA

Die primäre Dysmenorrhoe ist eine zyklusabhängige Befindlichkeitsstörung. Je jünger die Frauen, desto höher ist die Inzidenz der Dysmenorrhoe. Etwa 40 % aller Frauen klagen über geringfügige Beschwerden, die das tägliche Leben nicht erschweren, 17,7–24,2 % leiden unter einer mittleren bis schweren Dysmenorrhoe. Oft sind die Frauen so ernsthaft belastet, daß sie 1–2 Tage im Monat nicht ihrer Arbeit nachgehen können. Eine effektive Schmerzbehandlung ist also durchaus nicht nur subjektiv dringend erwünscht, sondern auch von volkswirtschaftlicher Bedeutung. Die primäre Dysmenorrhoe ist multikausal bedingt. In der Entstehung ist sie gebunden an die komplexe Interaktion zwischen drei Einflußfeldern: hormonellen Faktoren, psychologischen Faktoren und äußeren Einflüssen, die bei der einzelnen Frau von unterschiedlichem Gewicht sind (Abb. 6).

Bei dysmenorrhoeischen Frauen findet sich eine völlig unauffällige Ovarialfunktion. Während die peripheren Ovarialsteroid im Normbereich liegen, ist die lokale endometriale Estradiol/Progesteron-Relation zugunsten des Estradiols verschoben. Das bedeutet einen relativen Mangel in der Progesteronwirkung am Uterus. Bekanntlich übt Progesteron lokal einen ruhestellenden Einfluß auf die β -Rezeptoren des Myometriums aus sowie einen hemmenden Einfluß auf die Prostaglandin-Synthese und den Prostaglandin-Metabolismus. Bei einem relativen Mangel an Progesteron im Endometrium steigt die Sekretion von Prostaglandin $F2\alpha$ und bestimmt entscheidend den Tonus der Uterusmuskulatur, während der Gegenspieler Prostacyclin (PGI_2), der die Relaxation des Myometriums bestimmt, zu niedrig bleibt. Wie die Analyse von $PGF2\alpha$ im Menstruationsblut zeigt, besteht eine signifikante Korrelation zwischen Dysmenorrhoe und erhöhten $PGF2\alpha$ -Werten [23]. Bei Dysmenorrhoe zeigt sich einerseits ein vierfach erhöhter Quotient für Estradiol/Progesteron und andererseits in gleicher Weise ein um den Faktor 4 erhöhter Quotient von $PGF2\alpha/PGI_2$.

Bei Dysmenorrhoe löst $PGF2\alpha$ offenbar im Zusammenwirken mit weiteren Mediatoren, wie z. B. Oxytocin, Vasopressin oder Leukotrienen, langdauernde, spasmenartige, intrauterine Druckverläufe aus [24]. Ob die

Schmerzentwicklung allein einer anhaltenden Druckentwicklung zuzuordnen ist oder ob sich eher ein Ischämie-Schmerz als Folge der begleitenden Vasokonstriktion oder wegen fehlender intermittierender Relaxation entwickelt, ist bis heute noch nicht ausreichend geklärt.

Therapeutische Ansätze zielen auf die pharmakologisch induzierte Normalisierung der beiden Quotienten $E2/P$ und $PGF2\alpha/PGI_2$. Relaxation und Schmerzbefreiung kann durch ein passendes Gestagen allein erreicht werden. Natürlich erzielt man durch eine Hemmung der Prostaglandinsynthese oder eine Inhibition der Prostaglandinwirkung durch Cyclooxygenase-Hemmer ähnlich Schmerzfreiheit.

Bei Frauen, die unter Dysmenorrhoe leiden und zugleich einen kontrazeptiven Schutz wünschen, stellt ein oraler Ovulationshemmer die Therapie der Wahl dar. Symptomorientiert, nämlich den Dysmenorrhoe-Schmerz zu beeinflussen, wird in der heutigen Praxis aus der Gestagenfamilie das Chlormadinonacetat besonders effektiv eingesetzt. Dies zeigt sich in einer breit angelegten Studie (Kontrazeptiva-Umstellungsstudie, KUSS), an der 16.781 Frauen beteiligt waren, die verschiedene Ovulationshemmer-Präparate eingenommen hatten und gleichzeitig häufig Dysmenorrhoe-Beschwerden angaben. Die Umstellung von 1.939 Frauen mit häufig auftretender Dysmenorrhoe auf das Chlormadinon-enthaltende Präparat demonstriert nach 4-monatiger Behandlung, daß lediglich noch 104 dieser Frauen über das Symptom des Dysmenorrhoe-Schmerzes klagten, was einer Reduktion der Beschwerden auf 5,4 % der beteiligten Frauen entspricht (Abb. 7).

Physiologie und Histologie von Haut und Haar

Die Haut ist zugleich schützendes wie auch hochsensibles Kommunikationsorgan. Am ganzen Körper läßt sie einen charakteristischen, relativ gleichförmigen Schichtenbau erkennen (Abb. 8): Epidermis, Corium, Subcutis und das subkutane Fettgewebe. Diese Schichten enthalten Organspezialisierungen, wie Haare, Talgdrüsen, Schweißdrüsen Tast- und Schmerzrezeptoren, die sämtlich in den intermediären Stoffwechsel wie auch den endokrinen Metabolismus eingebunden sind.

Für den Hormonstoffwechsel ist besonders das subkutane Bindegewebe wichtig. Die Lipideinlagerung kann zahlreiche Zellen dieses Gewebes zu Fettgewebe verändern, welches einen Großteil der Aromatisierung der Steroide Testosteron und Androstendion zu Östrogenen

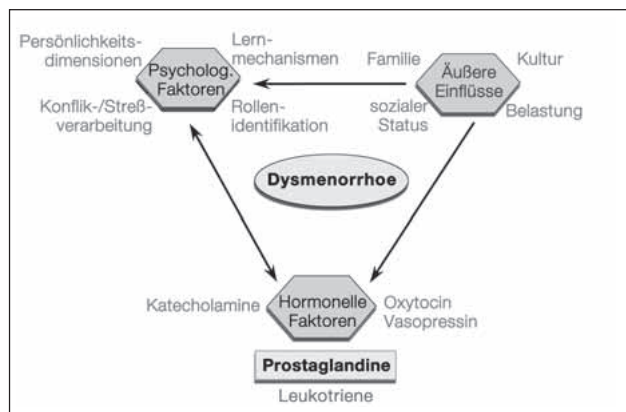


Abbildung 6: Pathogenese der Dysmenorrhoe. Diagramm über das Zusammenwirken von hormonellen und psychologischen Faktoren, sowie „äußeren“ Einflüssen in Familie und Gesellschaft (mod. nach [23]).

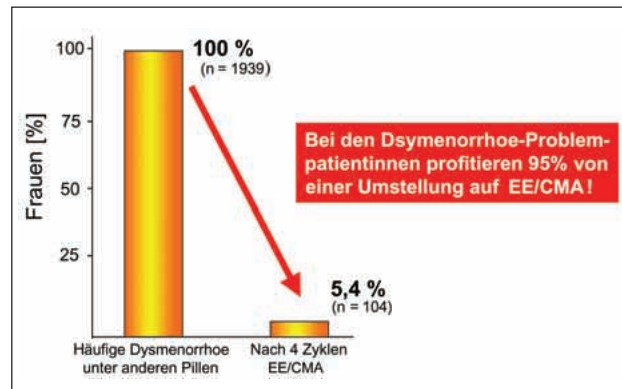


Abbildung 7: Beeinflussung und Besserung der Dysmenorrhoe-Symptomatik während einer Kontrazeptiva-Umstellungsstudie (KUUS) auf die Wirkstoffkombination EE/CMA. Nach 4 Monaten zeigt sich bei etwa 95 % der Anwenderinnen eine Besserung der Dysmenorrhoe-Symptomatik (mod. nach [20]).

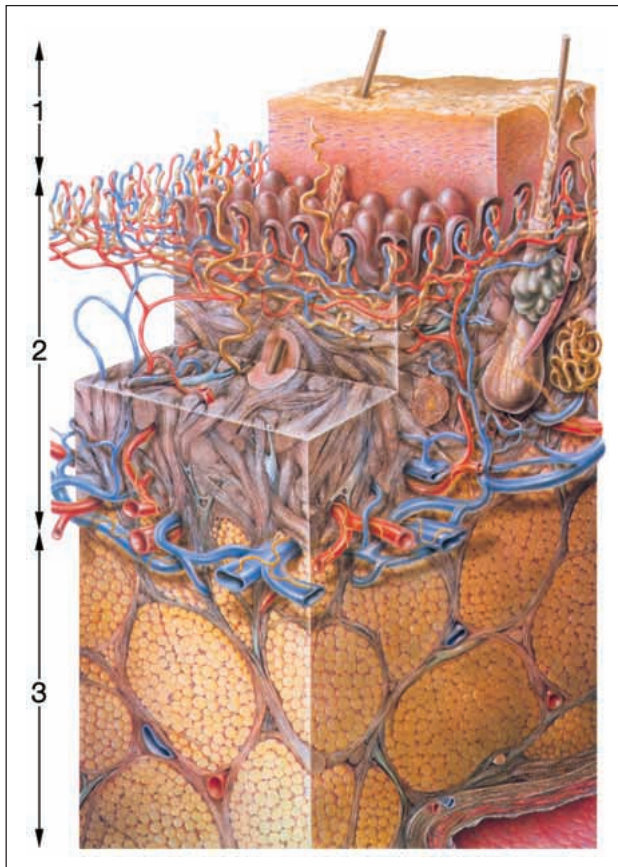


Abbildung 8: Histologischer Aufbau der Haut. Der Schichtenbau ist deutlich erkennbar: Epidermis (1), Corium (2) und Subkutis (3). Das verhornende Epithel der Epidermis ist mit seinem Stratum germinativum in tiefreichenden Papillen in der dicht mit Kollagen bepackten Lederhaut verzahnt, in der auch die Haarbälge, Talgdrüsen und Schweißdrüsen liegen. Die Subkutis ist gekennzeichnet von starken Fettgewebepaketen, die in kollagene Netze eingehüllt sind (nach [25], mit freundlicher Genehmigung von Dr. H. Bräuer, Vaterstetten).

übernimmt. Dieser metabolische Schritt erfolgt durch die Aromatasen, die ihren Ursprung überwiegend in den Fibroblasten des Fettgewebes haben. Der Anteil der Adipozyten ist wichtiger für Speicherung und Abgabe der Androgene, während die Fibroblasten steuern und regulieren.

Talgdrüsen sind androgenabhängig

Haare und Talgdrüsen bilden in zahlreichen Arealen der Haut eine Einheit (pilo-sebo-glanduläre Einheit) (Abb. 9). Die meisten Talgdrüsen stellen Anhangsorgane der Haare dar. Zu Beginn der Pubertät steigt die Talgsekretion stark an. Diese Koinzidenz mit der hormonellen Umstellung des Organismus weist deutlich darauf hin, daß auch die Talgdrüsenaktivität einer hormonellen Steuerung unterliegt. Die Epithelzellen der Talgdrüsen enthalten reichlich Androgenrezeptoren. Androgene regen die Proliferation dieser Drüsenzellen an. Die Talgdrüsensekretion wird durch Dihydrotestosteron (DHT) stimuliert. Dieses besonders aktive Androgen entsteht nach Reduktion des Testosterons durch die 5α -Reduktase aus den Fibroblasten [25].

Das Krankheitsbild der Akne

Bei allen Akneformen ist die Talgdrüsenaktivität klinisch auffällig. Akne und Seborrhoe resultieren aus einer Überfunktion der Talgdrüsen, die eine verstärkte Stimulierung durch DHT erfahren (Abb. 10). Bei Aknepatienten liegt

weniger eine erhöhte Androgenproduktion des Organismus speziell in Nebennierenrinde oder Ovar zugrunde. Vielmehr läßt sich sowohl eine gesteigerte Metabolisierungsrate von freiem Testosteron zu DHT zeigen, die gelegentlich bis zur zwanzigfachen Erhöhung des DHT-Spiegels im Hautgewebe führt. Außerdem kann auch eine spezifisch erhöhte Sensibilität der Talgdrüsen für Androgene vorliegen [10].

Die freie Verfügbarkeit von Testosteron hängt vom Serumspiegel des Bindungsproteins SHBG ab. Östrogene erhöhen den SHBG-Spiegel grundsätzlich, so daß jede Östrogenapplikation, insbesondere auch die des Ethinylestradiols, den SHBG-Spiegel im Serum anhebt. Somit wird mehr Testosteron gebunden und damit der Verfügbarkeit für die Haut entzogen [22].

Wirkungen von EE/CMA an Haut und Haar

Eine verstärkte Talgproduktion (Seborrhoe) allein bedingt noch nicht eine Akneerkrankung. Aus der Seborrhoe kann sich die Akne entwickeln. Neben der androgenbedingten Aktivitätssteigerung der Talgdrüsen ist die Hyper-

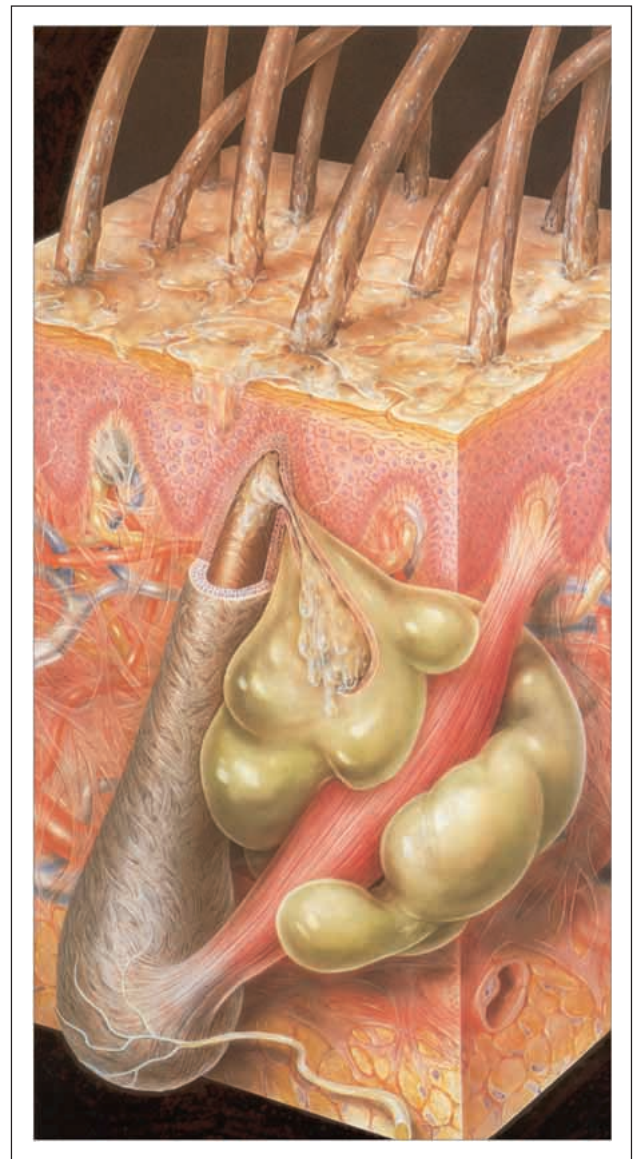


Abbildung 9: Histologisches Diagramm der pilo-sebo-glandulären Einheit in der vollen Ausprägung bei pathologisch übersteigerter Talgproduktion. Die Talgdrüsenlappen sind prall gefüllt und der sezernierte Talg „verfettet“ Hautoberfläche und Haare (nach [25], mit freundlicher Genehmigung von Dr. H. Bräuer, Vaterstetten).

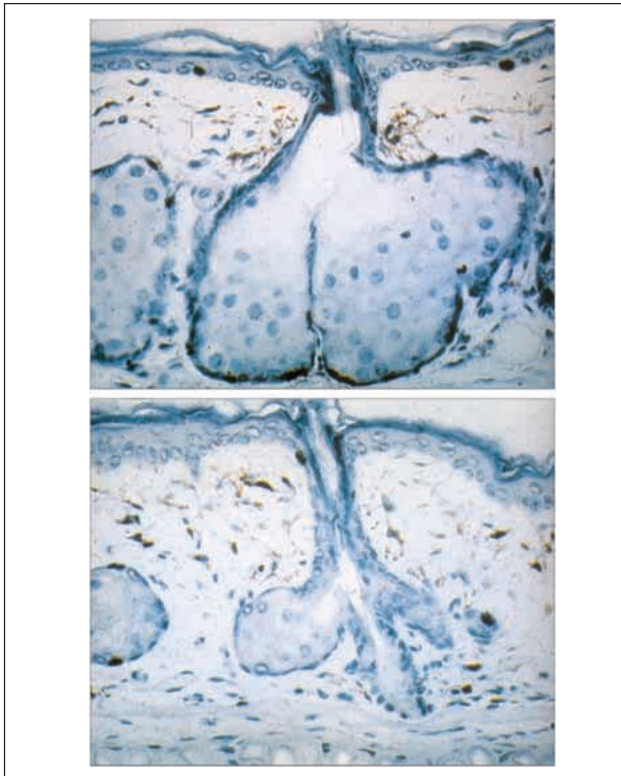


Abbildung 10: Histologische Darstellung des Einflusses von Antiandrogenen auf die Talgdrüsenaktivität im Tierversuch (Ratte). Unbehandelter Zustand (oberes Bild) und nach drei Tagen subkutaner Applikation von Cyproteronacetat (3 x tägl. 0,25 ml, 1 % Lösung). Die Drüsenläppen sind signifikant verkleinert, was den Einfluß der Androgene auf die Talgproduktion sichtbar beweist (nach [25], mit freundlicher Genehmigung von Dr. H. Bräuer, Vaterstetten).

keratose des kurzen Ausführungsganges sowie des Haarfollikeltrichters (Abb. 11) verantwortlich dafür, daß Talgdrüsen am Grund eines Haarfollikels sich zu sog. Comedonen umbilden. Durch Infektion mit aerogen wachsenden Staphylokokken im oberflächennahen Teil dieser Comedonen werden Esterasen in Mengen freigesetzt, die aus den Neutralfetten des Talgmaterials freie Fettsäuren bilden. Ebenso unterstützen anaerob wachsende Corynebakterien diesen Prozeß. Die freien Fettsäuren diffundieren in die angrenzenden Gewebepartien und lösen pri-

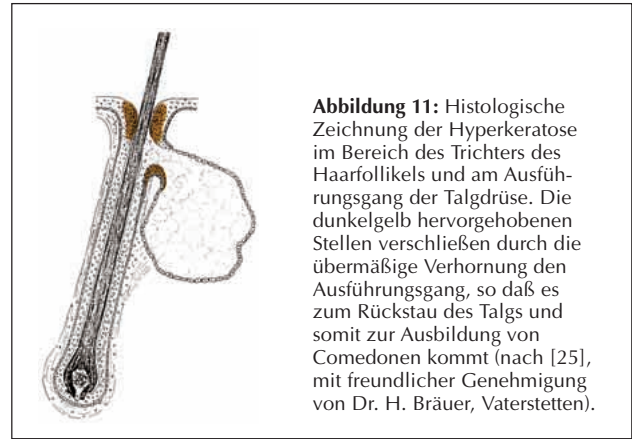


Abbildung 11: Histologische Zeichnung der Hyperkeratose im Bereich des Trichters des Haarfollikels und am Ausführungsgang der Talgdrüse. Die dunkelgelb hervorgehobenen Stellen verschließen durch die übermäßige Verhornung den Ausführungsgang, so daß es zum Rückstau des Talgs und somit zur Ausbildung von Comedonen kommt (nach [25], mit freundlicher Genehmigung von Dr. H. Bräuer, Vaterstetten).

märe und sekundäre Entzündungen aus, die das Bild der Akne bestimmen (Abb. 12).

Akne und Seborrhoe sind die leichteren pathologischen Symptome der sogenannten Androgenisierung. In der Regel liegen die Testosteronspiegel bei jüngeren Menschen, die von diesen Symptomen betroffen sind, im Normbereich. Patienten mit Hirsutismus und androgenetischer Alopezie leiden häufig ebenfalls unter Akne und Seborrhoe. Bei diesen liegen dann aber meist von der Norm deutlich abweichende Hormonparameter, erhöhte Testosteronspiegel und erniedrigte SHBG-Serumwerte vor. Vergleichende klinische Studien haben eindrucksvoll gezeigt, daß junge Mädchen und Frauen mit dermatologisch weniger scharf definierten Symptomen, wie „Pickel“ und „unreiner Haut“, nach mehrmonatiger Einnahme von oralen Kontrazeptiva zu erstaunlich hohem Prozentsatz über Besserung bzw. Heilung berichten. Klinische Studien bei 199 Patientinnen über 12 Zyklen, speziell mit dem Symptom „Acne papulopustulosa“ der Gesichtspartien, zeigen bei 98,7 % eine Besserung nach EE/CMA (Belara®) und bei 87,3 % eine Besserung nach EE/Levonorgestrel (Microgynon®), die völlige Abheilung ist nach EE/CMA indessen viermal häufiger als bei EE/LNG (16,5 % vs. 4,3 %) [26].

Diese überzeugenden therapeutischen Effekte wurden bestätigt, wie sich schon nach 4 Zyklen in der zitierten KUSS-Studie zeigte [11]. In dieser Umstellungsstudie waren 16.781 Frauen untersucht worden. Hautprobleme

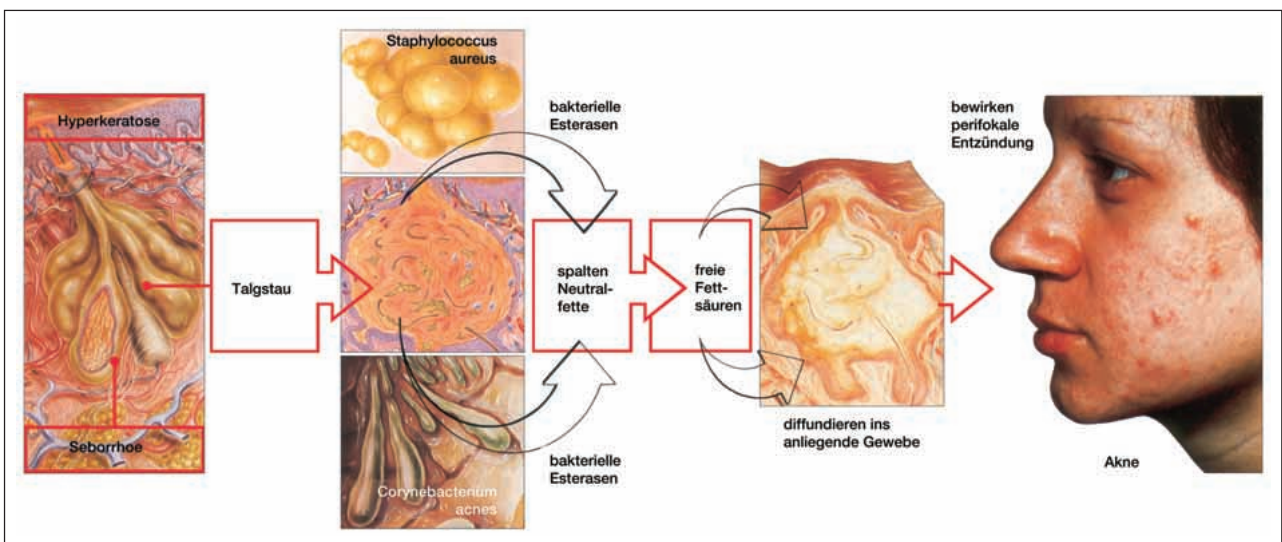


Abbildung 12: Pathogenese der Akne-Erkrankung, dargestellt als Synopsis von Histologie, bakterieller Aktivität und Entzündungssymptomatik (nach [25], mit freundlicher Genehmigung von Dr. H. Bräuer, Vaterstetten)

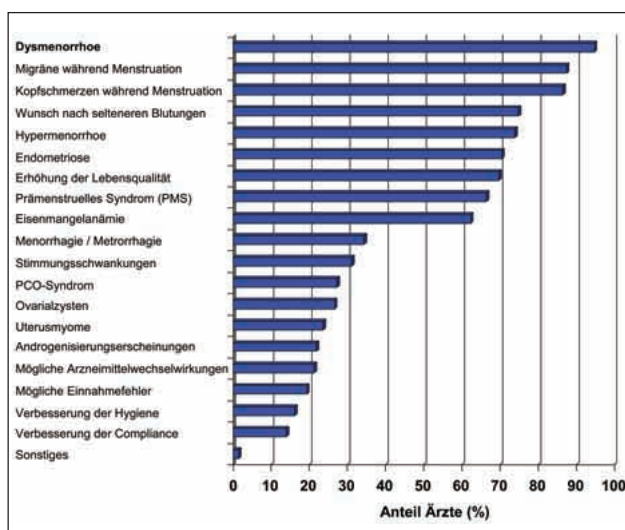


Abbildung 13: Indikationen-Rangliste für die Entscheidung zur Anwendung des „Langzyklus“. Befragungsergebnis von 1719 gynäkologischen Praxen. Die Symptomatik der Dysmenorrhoe steht deutlich an oberster Stelle für die Wahl der kontinuierlichen Einnahme oraler Kontrazeptiva (95 %), wobei auch mehrere Indikationen gleichzeitig die Entscheidung beeinflussen können (MAIX-Studie, Grünenthal GmbH 2004).

(Akne/Seborrhoe) wiesen 72,6 % dieser Frauen unter der zuvor eingenommenen „Pille“ in Form leichter, mäßiger bis starker Beschwerden auf. Nach 4 Zyklen besserten sich oder verschwanden diese Hautsymptome bis auf 18,7 %. Anders betrachtet, berichten 88,4 % der in dieser Studie symptomatisch betroffenen Frauen bereits nach kurzer Einnahme des CMA-betonten oralen Kontrazeptivums über einen Heilerfolg (Abklingen, deutliche Besserung). In einer 12-monatigen Anwendungsstudie von EE/CMA [19] ergab sich neben der subjektiv verbesserten Beschaffenheit der Haut auch eine signifikante Verminderung der Symptomatik „fettiges bis stark fettiges Haar“ (50,6 % gegenüber 11,7 % der Frauen nach 12 Einnahmezyklen von EE/CMA).

Es bleibt indessen weiteren wissenschaftlichen Untersuchungen vorbehalten, auf welche molekularen Mechanismen im Zielgewebe der Haut diese Heilungserfolge zurückzuführen sind, auf die Wirkstoffkombination EE/CMA in besonders günstiger Dosisrelation oder auf eine der Wirkstoffkomponenten allein (EE oder CMA). Die Diskussionsansätze zur Lösung dieses Forschungsproblems bedürfen jedenfalls experimenteller und analytischer Verfahren [10, 21, 22].

„Langzyklus“ – ein neuer Trend

Da in den letzten Jahren ein bemerkenswerter Wandel in der Einstellung zur Anwendung einphasiger oraler Kontrazeptiva spürbar geworden ist, soll an dieser Stelle auf die positiven Erfahrungen verwiesen werden, die sich hierzu aus einer umfangreichen Befragung ergaben. Ein Zyklusmanagement, das die Monatsrhythmik verläßt, praktizieren schon zahlreiche Gynäkologen, überwiegend aus medizinischer Indikation, aber auch auf Wunsch derjenigen Frauen, die die Annehmlichkeit längerer blutungsfreier Intervalle schätzen. Abbildung 13 zeigt in einem Überblick über die Befragung der Gynäkologen die unterschiedlichen Gründe bzw. Indikationen für die Empfehlung zum „Langzyklus“.

Auch die Wirkstoffkombination EE/CMA wurde in kontinuierlicher Einnahme über 2, 3 oder 6 Monate ver-

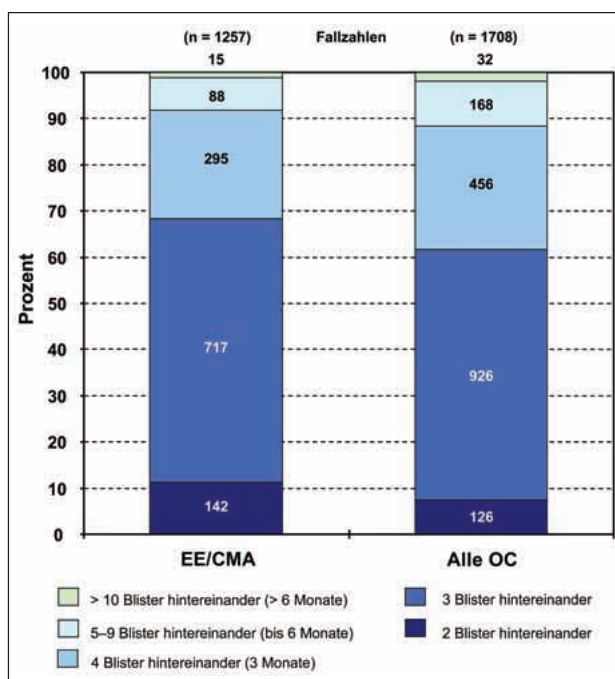


Abbildung 14: Häufigkeit der kontinuierlichen Einnahmen von oralen Kontrazeptiva (hier Wirkstoffkombination EE/CMA) in direkter Folge: bei weitem am häufigsten ist der „Langzyklus“ mit 3 Pillenpackungen (57 %), gefolgt von vier (23 %) und zwei (11 %) Packungen/Blister. Rechte Säule: Alle oralen Kontrazeptiva (OC) zum Vergleich (MAIX-Studie, Grünenthal GmbH 2004).

wendet, um Beschwerden, die in den einnahmefreien Intervallen nach klassischer Anwendung auftreten, zu vermeiden. Eine repräsentative Umfrage bei 1.719 Gynäkologen ergab, daß 73 % der Praxen EE/CMA gegebenfalls für einen Langzyklus einsetzen. Wie Abbildung 14 verdeutlicht, werden überwiegend 3–4 Pillenpackungen (Blister) hintereinander angewendet. Mit Blick auf die Pharmakokinetik des Chlormadinonacetats sei an die eingangs dargestellte günstige Gegebenheit erinnert, daß CMA im Organismus nicht akkumuliert. EE/CMA erfüllt daher die Anforderungen an ein patientenindividualisiertes Zyklusmanagement, das aus dem normalen Zyklus in den „Langzyklus“ wechselt.

Ausblick für die Praxis

Die kontrazeptive Beratung sowie die Unterstützung zur Anwendung oraler Kontrazeptiva ist heute eine besondere ärztliche, psychologische, pädagogische und zugleich soziale Verpflichtung, um jungen Mädchen und Frauen eine positive, selbstbestimmte Lebensperspektive zu geben. Die zahlreichen Vorteile, welche die Pharmakologie der hormonalen Kontrazeptiva als Möglichkeiten einschließt, sind Inhalt einer gesundheitsbewußten Aufklärung und überzeugen junge Mädchen und Frauen, die sich von den in Pubertät und im Verlaufe einer Zyklusstabilisierung einstellenden typischen Beschwerden, wie Dysmenorrhoe, irregulären Blutungen, Hautunreinheiten, Akne und Befindlichkeitsstörungen, befreit sehen möchten.

In der Empfehlung, EE/CMA oder vergleichbare Präparate für die orale Kontrazeption dieser jungen Generation zu verwenden, können wir eine gut begründete Strategie sehen, kontrazeptive Sicherheit mit bemerkenswerten, positiven Zusatzeffekten für die alltägliche Befindlichkeit zu verbinden. Schließlich stellt die ärztlich über-

wachte orale Kontrazeption die überzeugende Alternative zur idealistischen, indessen höchst ineffektiven Kampagne für die Enthaltbarkeit vor der Ehe dar, wie sie in zahlreichen Staaten der USA gegenwärtig propagiert wird [27].

Die jungen Mädchen der heutigen Teenager-Generation werden in einigen Jahren eigene Familien gründen. Unsere pädagogische und ärztliche Anstrengung kann nur in kontinuierlich begleitender Beratung erfolgreich die Grundlage für eine angemessene Einstellung zur Familienplanung und eine positive Einstellung zur bewußten Elternschaft legen.

Schließlich ist in diesem Zusammenhang dem jüngst publizierten Aufruf von H. Hepp [2] zuzustimmen: *„Kontrazeption ist heute für jede fruchtbare Partnerschaft und Ehe eine Aufgabe, die ihr zur Bewältigung aufgetragen ist. Dies gilt sowohl für die Beeinflussung der zeitlichen Abstände gewünschter Kinder oder auch zur Planung der Familiengröße insgesamt. Gesundheitliche, wirtschaftliche, soziale und auch weltanschauliche Gesichtspunkte beeinflussen die Indikationen zur Empfängnisregelung. In unserem Kulturkreis bedeutet das Verständnis von Kontrazeption Verantwortung beider Partner füreinander sowie für die schon geborenen Kinder und die ganze Familie. So verstanden, ist Kontrazeption nicht Lust, sondern Last.“*

Literatur:

1. Jugendsexualität. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. Köln 2002.
2. Hepp H. Kontrazeption – Integration in die Lebensplanung der Frau. Gynäkologe 2004; 37: 573–8.
3. Gille G. Wenn Kinder Kinder kriegen. Möglichkeiten der Prävention in der gynäkologischen Praxis. Gynäkologe 2002; 35: 910–20.
4. Beier HM, Rabe T. Editorial. J Reproduktionsmed Endokrinol 2004; 1: 261.
5. Hamada H, Neumann F, Junkmann K. Intrauterine antimaskuline Beeinflussung von Rattenfeteten durch ein stark gestagen wirksames Steroid. Acta Endocr 1963; 44: 380.
6. Neumann F, Elger W. The effect of a new antiandrogenic steroid, 6-Chloro-17-hydroxy-1 α ,2 α -methylenepregna-4,6-diene-3,20-dione acetate (Cyproterone acetate) on the sebaceous glands of mice. J Invest Derm 1966; 46: 561.
7. Wiechert R, Steinbeck H, Elger W, Neumann F. Wirkung und Struktur neuer antiandrogenen Steroide. Arzneimittel-Forsch (Drug Res) 1967; 17: 1103–16.
8. Dorfman RI, Forchielli E, Gut M. Androgen biosynthesis and related studies. Recent Progr Hormone Res 1963; 19: 251–73.
9. Kraft HG, Kiesler H. Anti-estrogeneic and anti-androgenic activities of chlormadinone acetate and related compounds. In: James VHT, Martini L (eds). Hormonal Steroids. Proceedings of the Second International Congress on Hormonal Steroids, Milano. Excerpta Medica, Amsterdam, 1966.
10. Raudrant D, Rabe T. Progestogens with antiandrogenic properties. Drugs 2003; 63: 463–92.
11. Grünenthal GmbH Forschungsbericht. Fachinformation Belara®/FO, 2003.
12. Chassard D, Legallier P, Dib M. Etude de la biodisponibilité relative de deux formulations orales d'acétate de chlormadinone. Thérapie 2003; 58: 127–31.
13. Rabe T. Chlormadinonacetat. Pharmakologie und Pharmakokinetik. Vortrag beim Experten-Symposium CMA/Belara, Grünenthal GmbH, Aachen, 2004.
14. Chwalisz K, Brenner RM, Fuhrmann U, Hess-Stumpp H, Elger W. Antiproliferative effects of progesterone antagonists and progesterone receptor modulators on the endometrium. Steroids 2000; 65: 741–51.
15. Zahradnik HP, Goldberg J, Andreas JO. Efficacy and safety of the new antiandrogenic oral contraceptive Belara®. Contraception 1998; 57: 103–9.
16. Schramm G, Steffens D. Contraceptive efficacy and tolerability of chlormadinone acetate 2 mg/Ethinylestradiol 0.03 mg (Belara®). Results of a post-marketing surveillance study. Clin Drug Invest 2002; 22: 221–31.
17. Grünenthal GmbH Forschungsbericht. Klinische Untersuchungen zu Belara®/KF, 2002.
18. Curran MP, Wagstaff AJ. Ethinylestradiol/chlormadinone acetate. Drugs 2004; 64: 751–60.
19. Schramm G, Steffens D. A 12 month evaluation of the CMA-containing oral contraceptive Belara®: efficacy, tolerability and antiandrogenic properties. Contraception 2003; 67: 305–12.
20. Schramm G, Vahle B. Kontrazeptiva-Umstellungsstudie (KUSS). Multizentrische Anwendungsbeobachtung mit Belara®, Biometrischer Abschlußbericht, Grünenthal GmbH Aachen, 2004.
21. Zahradnik HP. Ethinylestradiol/chlormadinone acetate. Drugs 2004; 64: 762.
22. Kuhl H. Chemie und Pharmakologie von Chlormadinonacetat. In: Loch E-G, Schramm G (eds). Chlormadinonacetat bei Androgenisierungserscheinungen. Schattauer, Stuttgart, 1995; 1–12.
23. Zahradnik HP. Regelschmerzen und Ovulationshemmer – Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus. Gyn 2003; 8: 2–4.
24. Lumsden MA, Baird DT. Intrauterine pressure in dysmenorrhea. Acta Obstet Gynecol Scand 1985; 64: 183–8.
25. Breckwoldt M, Beier HM, Neumann F, Bräuer H. Exempla endokrinologica. Bildatlas zu Aspekten der Pathophysiologie des endokrinen Systems. Bd. 2. Medical Service, München, 1994.
26. Worret W-I, Arp W, Zahradnik H-P, Andreas J-O, Binder N. Acne resolution rates: Results of a single-blind, randomized, controlled, parallel phase III trial with EE/CMA (Belara®) and EE/LNG (Microgynon®). Dermatology 2001; 203: 38–44.
27. Kröger I, Van Olst N, Klingholz C. Das Ende der Aufklärung. Der internationale Widerstand gegen das Recht auf Familienplanung. Berlin-Institut für Bevölkerung und Entwicklung, 2004; 1–80 (www.berlin-institut.org).
28. Corner GW, Allen WM. Physiology of the corpus luteum. II. Production of a special uterine reaction (progestational proliferation) by extracts of the corpus luteum. Am J Physiol 1929; 88: 326–39.
29. Neumann F, Düsterberg B. Entwicklung auf dem Gebiet der Gestagene. Reproduktionsmedizin 1998; 14: 257–64.
30. Parkes AS. The rise of reproductive endocrinology. 1926–1940. The Sir Henry Dale lecture for 1965. J Endocrinol 1966; 34: XX–XXXII.
31. Dorfman RI. Antiandrogens. In: James VHT, Martini L (eds). Hormonal Steroids. Proceedings of the Third International Congress on Hormonal Steroids, Hamburg 1970. Excerpta Medica, Amsterdam, 1970.
32. Neumann F, Berswordt-Wallrabe R von, Elger W, Steinbeck H, Hahn JD, Kramer M. Aspects of androgen-dependent events as studied by antiandrogens. Recent Progr Hormone Res 1970; 26: 337–410.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)